

**VERGLEICH DER PHARMAKOKINETIK DES PHENACETINS
UND DES GEBILDETEN PARACETAMOLS IM HUNDE
NACH ORALER UND INTRAVENÖSER GABE VON
PHENACETIN**

Alfons Wörner
—

1976
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553810_0037

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Kiese

VERGLEICH DER PHARMAKOKINETIK DES PHENACETINS
UND DES GEBILDETEN PARACETAMOLS IM HUNDE
NACH ORALER UND INTRAVENÖSER GABE VON
PHENACETIN

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alfons Wörner
aus
Madrid

München 1976

Mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Manfred Kiese
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Karl Überla
Dekan:	Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 7. 76



Gliederung

Seite

A. EINLEITUNG

3 - 4

B. METHODEN

1.	Versuchsbeschreibung	5
1.1.	Versuchstiere	5
1.2.	Dosierung von Phenacetin	5
1.3.	Dosiszubereitung	5
1.3.1.	Intravenöse Verabreichung	5
1.3.2.	Orale Verabreichung	6
1.4.	Versuchsablauf	6
1.5.	Vorversuche zur Frage der möglichen Beeinflußung hydroxilierender Enzyme durch das Lösungsmittel	6
2.	Chemische Analyse	8
2.1.	Phenacetin	8
2.1.1.	Bestimmung	8
2.1.2.	Vorgehen	8
2.1.3.	Eichkurve	9
2.1.4.	Chemische Rückgewinnung	9
2.2.	Paracetamol	9
2.2.1.	Bestimmung	9
2.2.2.	Vorgehen	10
2.2.3.	Eichkurve	10
2.2.4.	Chemische Rückgewinnung	11
2.3.	Phenazon	11
2.3.1.	Bestimmung	11
2.3.2.	Vorgehen	11
2.3.3.	Eichkurve	12
2.3.4.	Chemische Rückgewinnung	12
3.	Kritik der chemischen Methoden	13
3.1.	Phenacetin - Paracetamol	13
3.1.1.	Spezifität der Methoden	13

3.1.2. Beeinträchtigung der Bestimmungen bei gleichzeitiger Anwesenheit von p-Phenetidin, Paracetamol und Phenacetin in Plasma	13
3.1.3. Korrekturen der Meßergebnisse	13
3.2. Phenazon	14
3.2.1. Spezifität der Methode	14
3.2.2. Korrekturen der Meßergebnisse	14
4. Graphische Auswertung und Berechnungen	15
4.1. Graphische Auswertung	15
4.2. Berechnungen	15
4.2.1. Berechnungen der pharmakokinetischen Daten nach intravenöser Gabe von Phenacetin	15
4.2.2. Berechnungen der pharmakokinetischen Daten nach oraler Gabe von Phenacetin	16
4.2.3. Berechnung des scheinbaren Verteilungsvolumens V_d	17
4.2.4. Berechnung der scheinbar totalen Clearance Cl_{tot}	17
4.2.5. Berechnung der Halbwertszeiten $t/2$ von Phenazon	17
5. Statistische Methoden	18
C. ERGEBNISSE	19
1. Vergleich der Konzentrationskurven	19
1.1. Phenacetin	19
1.2. Paracetamol	20
2. Vergleich der Flächeninhalte unter den Konzentrationskurven	23
2.1. Phenacetin	23
2.2. Paracetamol	23
3. Vergleich der pharmakokinetischen Daten	25
3.1. Phenacetin	25
3.2. Paracetamol	26
4. Phenazon	30
4.1. Vergleich der Halbwertszeiten	30
D. DISKUSSION	31 - 33
E. ZUSAMMENFASSUNG	34
F. LITERATURVERZEICHNIS	35 - 37

A. EINLEITUNG

Seit den Untersuchungen von Brodie und Axelrod (3, 5) und Smith und Williams (24, 25) ist bekannt, daß Paracetamol und Phenetidin wesentliche Stoffwechselprodukte des Phenacetins sind. Neuere Arbeiten konnten weitere - allerdings quantitativ nicht so bedeutende - Stoffwechselwege des Phenacetins aufzeigen, so z. B. die aromatische Hydroxylierung zum 2-Hydroxy-phenacetin (6, 13) oder die Hydroxylierung der Acetylgruppe zum 4-Aethoxyglykol-anilid (16).

Vergleichende Untersuchungen über die Pharmakokinetik des Phenacetins und seiner Hauptmetaboliten Paracetamol und Phenetidin im Hunde nach oraler bzw. intravenöser Gabe gleicher Dosen Phenacetin sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Diese Versuche sind von Interesse, seitdem die enzymkinetischen Daten für die Dealkylierung und die Deacetylierung des Phenacetins bekannt sind. Kampffmeyer (12) konnte an Lebermikrosomen von Beagle-Hunden zeigen, daß die Bildungsgeschwindigkeit von p-Phenetidin durch die Esterasen ($V_{\max}$ 25 nmol/min) ungefähr 20mal größer ist als die durch die Hydroxylasen zum Paracetamol ($V_{\max}$ 1,3 nmol pro Minute), während die Affinität der Esterasen (K_M 0,3 mM) 10mal kleiner ist als die der Hydroxylasen (K_M 3 mM).

Die Unterschiede in der in vitro gefundenen Enzymkinetik für Deacetylierung und O-Dealkylierung des Phenacetins haben unter Umständen einen Einfluß auf die Plasmakonzentration von Metaboliten in vivo, je nachdem, ob Phenacetin oral oder intravenös verabfolgt wird. Oral verabreichtes Phenacetin muß, bevor es sich im ganzen Körper verteilt, die Darmwand und die Leber passieren. In diesen Organen befinden sich im wesentlichen die Enzyme, welche Phenacetin metabolisieren.

P a n t u c k (19) beschreibt ein NADPH-abhängiges Enzymsystem in der Darmwand, das Phenacetin zu Paracetamol dealkyliert. In dieser Arbeit soll deshalb untersucht werden, ob die Pharmakokinetik des Phenacetins und seines Metaboliten Paracetamol in Abhängigkeit von der Applikation (oral oder intravenös) Veränderungen erfährt.

Bei der intravenösen Gabe von Phenacetin stellte sich das Problem, ein geeignetes Lösungsmittel zu finden. Um mögliche Effekte des von uns verwendeten Lösungsmittels abschätzen zu können, wurde zusätzlich der Einfluß des Lösungsmittels auf die Elimination des Phenazons untersucht.

B. METHODEN

1. Versuchsbeschreibung

1.1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an sechs männlichen Beagle-Hunden durchgeführt. Die Rüden wogen 14 - 15,5 kg und waren 1 - 1,5 Jahre alt. Die Hunde wurden 3 Monate lang vor sowie während der Versuchszeit mit einer Standardkost ernährt.

1.2. Dosierung von Phenacetin

Jedes Tier erhielt im Abstand von 14 Tagen 50 mg Phenacetin pro kg Körpergewicht. In zufälliger, mit dem Würfel ermittelter Reihenfolge wurde den Versuchstieren das Phenacetin oral oder intravenös verabreicht. Hunde, bei denen eine ungerade Zahl gewürfelt wurde, erhielten das Phenacetin zunächst intravenös.

1.3. Dosiszubereitung

1.3.1. Intravenöse Verabreichung

Um das Phenacetin (Fa. Merk, DAB 7) zur intravenösen Gabe aufzubereiten, wurde es zunächst in einem Mörser fein zerrieben. Die für das Tier abgewogene Dosis wurde in einem Becherglas mit 400 mg Phospholipiden je 50 mg Phenacetin verrührt und 16 Stunden lang im Kühlschrank aufbewahrt. Die Phospholipide (EPL purissim, Fa. Nattermann, Köln) setzen sich wie folgt zusammen: C_{16} : 12%, C_{18} : 2,5%, C_{18_1} : 8%, C_{18_2} : 71,5%, C_{18_3} : 6%. Sie besitzen nach Angabe des Herstellers einen hohen Anteil an ungesättigten Fettsäuren.

Ca. eine Stunde vor Versuchsbeginn wurde mit 0,9% steriler NaCl-Lösung eine 20%ige EPL-Suspension hergestellt. Die Suspension wurde mit Ultraschall 2 Minuten lang bei 4 Mikron von Spitze zu Spitze homogeniert. In einem Zeitraum von ca. 3 Minuten wurde diese Suspension (2 ml/kg

Körpergewicht) den Hunden in die Vene eines Vorderlaufs gespritzt.

1.3.2. Orale Verabreichung

Für die orale Gabe wurde das fein zerriebene Phenacetin in 50 g einer 0,3%igen Agarsuspension eingerührt. Nach 16stündigem Aufbewahren im Kühlschrank wurde die Suspension im Ultraschall je 5mal für eine Minute bei 4 Mikron von Spitze zu Spitze homogeniert. Diese Suspension wurde den Hunden mit einer Magensonde verabreicht. Die Sonde wurde zweimal mit 50 ml lauwarmen Wassers nachgespült.

1.4. Versuchsablauf

Die Versuche begannen jeweils um 9 Uhr morgens. Die Versuchstiere hatten etwa 20 Stunden zuvor die letzte Nahrung erhalten. Vor Versuchsbeginn wurde die Blutprobe für den Leerwert abgenommen. Weitere Blutabnahmen von je 20 ml erfolgten nach 10, 20, 50, 80, 110, 140, 170, 210 und 250 min. Nach intravenöser Gabe von Phenacetin wurden zusätzlich 3 und 8 Minuten nach Injektion der EPL-Suspension je 5 ml Blut für die Bestimmung von Phenacetin abgenommen. Die Proben wurden sofort mit einer Spatelspitze Natriumcitrat versetzt, umgeschwenkt und zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde für die Bestimmung von Phenacetin und Paracetamol weiterverarbeitet.

1.5. Vorversuche zur Frage einer möglichen Beeinflussung hydroxilierender Enzyme durch das Lösungsmittel

Drei Versuchstiere erhielten im Abstand von 7 Tagen 40 mg Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht intravenös verabreicht. Das Phenazon wurde entweder in 0,9% steriler Kochsalzlösung oder in 20%iger EPL-Suspension den Hunden injiziert. Die Menge injizierter Lösung betrug 2 ml je kg Körpergewicht. In Reihenfolge nach Zufall wurde den männlichen Beagles das in EPL-Suspension oder das in einer NaCl-Lösung gelöste Phenazon verabfolgt. Vor Versuchsbeginn wurde eine Blutprobe für den Leerwert abgenommen. Weitere Blutentnahmen

erfolgten nach 10, 55, 100 und 145 Minuten. Das gewonnene biologische Material wurde sofort für die chemische Bestimmung des Phenazons weiterverarbeitet.

2. Chemische Analyse

2.1. Phenacetin

2.1.1. Bestimmung

Phenacetin wurde nach der Methode von Brodie und Axelrod (3) bestimmt. Es wurde aus Plasma mit Benzol extrahiert. Das Benzol wurde eingedampft, der Rückstand wurde mit Säure versetzt und hydrolysiert. Das durch die Verseifung entstandene p-Phenetidin wurde diazotiert und mit alpha-Naphthol gekuppelt. Der entstandene Farbstoff wurde in Benzol geschüttelt und mit Trichloressigsäure versetzt. Die Extinktion wurde bei einer Wellenlänge von 585 nm im Spektralphotometer gemessen.

2.1.2. Vorgehen

Je Analyse wurden zu 0,5 ml Plasma 1 ml demineralisiertes Wasser und 25 ml Benzol in große Reagenzgläser pipettiert. Das Benzol war zuvor einmal mit 1 n NaOH, einmal mit 1 n HCl und dreimal mit demineralisiertem Wasser gewaschen worden. Auf diese Weise wurde auch der Isoamylalkohol behandelt, von dem je 15 ml zu 1 l Benzol hinzugefügt wurden.

Die Reagenzgläser wurden mit Stanniol und Parafilm verschlossen und 20 Minuten lang auf einem Schüttler (Desaga) geschüttelt. Vom Benzol wurden 20 ml abpipettiert und im Evapomix (Buchler) in graduierten Gläsern eingedampft. Hierauf wurden 3,5 ml 1 n HCl hinzugefügt. Im siedenden Wasserbad wurde die Lösung 1 1/2 Stunden lang gekocht. Nach Abkühlen der Flüssigkeit wurde das Volumen mit demineralisiertem Wasser auf 7 ml aufgefüllt. Hiervon wurden 5 ml abpipettiert. Darauf wurden 0,5 ml einer 0,2%igen Natriumnitritlösung hinzugefügt. Die von Hand kräftig geschüttelte Lösung kam anschließend für 20 Minuten in den Kühlschrank. Überschüssiges Nitrit wurde dann mit 0,5 ml einer 1%igen Ammoniumsulfamatlösung abgefangen. Die Proben wurden geschüttelt und 2 min lang stehen gelassen, worauf 2 Tropfen einer 10%

alpha-Naphthollösung in Äthanol und 1 ml 4 n NaOH einpipettiert wurden. Nach Schütteln blieben die Proben für 15 Minuten stehen. Anschließend wurden 0,5 ml konzentrierte HCl und 1 ml Benzol einpipettiert. Die Lösung wurde 1 Minute lang kräftig geschüttelt und 3 Minuten lang bei 2000 g zentrifugiert. Vom Überstand wurden 0,6 ml abgenommen. Diese Menge wurde in einer Küvette (d = 10 mm) mit 0,1 ml einer 25%igen Trichloressigsäure vermischt. Im Spektralphotometer (DU Beckmann) wurde die Extinktion bei 585 nm Wellenlänge gemessen.

2.1.3. Eichkurve

Da nach der oben beschriebenen Methode Phenacetin und p-Phenetidin bestimmt wurden, mußte eine Eichkurve für Phenetidin ermittelt werden. Dazu wurde Phenetidinhydrochlorid in 0,5 n HCl gelöst. Es wurden Verdünnungsreihen erstellt, bei denen die Mengen des Phenetidins in einem Bereich von 0,5 - 20 Mikrogramm je 5 ml Lösung lagen.

Die Meßpunkte in der Kurve befanden sich auf einer Geraden. 1 Mikrogramm Phenetidin in der Analyse ergaben eine Extinktion von 0,200.

2.1.4. Chemische Rückgewinnung

Vorausgegangene Phenacetinbestimmungen aus Rinderplasma ergaben für die chemische Rückgewinnung im Mittel folgenden Wert: 79,3 %.

2.2. Paracetamol

2.2.1. Bestimmung

Paracetamol, nach der Methode von Brodie und Axelrod (2) bestimmt, wurde aus Plasma mit Diäthyläther extrahiert. Paracetamol wurde in eine wässrige alkalische Phase gezogen und im Säuren zu p-Aminophenol hydrolysiert. Das p-Aminophenol wurde diazotiert und mit alpha-Naphthol gekuppelt. Der so entstandene Farbstoff wurde mit Trichloressigsäure angesäuert und bei einer Wellenlänge von 580 nm gemessen.

2.2.2. Vorgehen

Zu 2 ml Plasma pro Analyse wurden etwa 1 g NaCl und 1 ml eines 0,5 M Phosphatpuffers (pH = 6,6) hinzugefügt. Zur Herstellung des Puffers wurde eine 0,5 M Lösung von Na_2HPO_4 und NaH_2PO_4 hergestellt, in einem Verhältnis von 55 und 45 gemischt und der pH-Wert am pH-Meter (Fa. Knick) eingestellt. Anschließend wurden die Proben mit 25 ml Diäthyläther 20 min lang in mit Stanniol und Parafilm verschlossenen Gläsern von einem Schüttler (Desaga) geschüttelt. Zuvor waren dem an einer Aluminiumhydroxidsäule peroxidfrei gemachten Diäthyläther auf 1000 ml Äther 15 ml gewaschener Isoamylalkohol hinzugefügt worden, 20 ml der Ätherphase wurden abgenommen und mit 5 ml einer 0,1 n NaOH versetzt, und anschließend erneut 20 min lang geschüttelt. Der Ätherüberstand wurde abgesaugt und 4 ml der wässrigen Phase wurden abgenommen, mit 1 ml konzentrierter HCl versetzt und 1 Stunde lang im siedenden Wasserbad gekocht. Nach Abkühlen wurden 4 ml in ein Zentrifugenglas pipettiert und mit 0,5 ml einer 0,2%igen Natriumnitritlösung versetzt. Die mit der Hand durchgeschüttelte Lösung wurde anschließend für 40 min im Kühlschrank aufbewahrt. Die Lösung wurde dann mit 0,5 ml einer 1%igen Ammoniumsulfamatlösung versetzt, nochmals geschüttelt und 5 min lang stehen gelassen. Nach Zugabe von einer 12%igen äthanolischen alpha-Naphthollösung und 2 ml einer 5,5 n NaOH wurde die Lösung geschüttelt und 20 min lang stehen gelassen. Danach wurden 0,5 ml konzentrierte HCl und 1 ml Benzol hinzugefügt und 1 Minute lang kräftig mit der Hand geschüttelt. Nach dreiminütigem Zentrifugieren bei 2000 g wurden 0,6 ml des Benzolüberstandes abgenommen, mit 0,1 ml einer 25%igen Trichloressigsäure in einer Glasküvette von 10 mm Schichtdicke gemischt und die Extinktion bei einer Wellenlänge von 580 nm im Spektralphotometer gemessen.

2.2.3. Eichkurve

Die Eichkurve für die Bestimmung von Paracetamol wurde mit bekannten Mengen von p-Aminophenol erstellt. Das p-Aminophenol wurde in

einer 2,4 n HCl in Lösung gebracht. Diese Lösung wurde so verdünnt, daß sich in einer Verdünnungsreihe etwa 0,5 - 16 Mikrogramm p-Aminophenol in jeweils 4 ml einer 2,4 n HCl befanden. Die Eichkurve ergab eine Gerade. P-Aminophenol in einer Menge von 2,5 Mikrogramm in der Analyse ergab eine Extinktion von 0,200.

2.2.4. Chemische Rückgewinnung

Rückgewinnungen von Paracetamol vor den Versuchen ergaben Werte im Bereich von 51,3 %.

Während der Versuche wurden bekannte Mengen Paracetamol in Hundeplasma mitanalysiert, um den Analysenfehler zwischen den einzelnen Versuchen zu reduzieren.

2.3. Phenazon

2.3.1 Bestimmung

Phenazon wurde nach der Methode von Brodie und Axelrod (4) bestimmt. Es wurde aus Plasma mit Chloroform extrahiert. Die Lösung wurde bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Schwefelsäure aufgenommen. Anschließend wurde Natriumnitrit hinzugefügt und die Extinktion des entstandenen 4-Nitrosoantipyrins im Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 350 nm gemessen.

2.3.2. Vorgehen

Je Analyse wurden zu 3 ml Plasma 0,5 ml 1 n NaOH und 20 ml Chloroform in große Reagenzgläser einpipettiert. Das Chloroform war zuvor mit 1 n NaOH, 1 n HCl und demineralisiertem Wasser gewaschen worden. Die mit Parafilm und Stanniol verschlossenen Gläser wurden 20 min lang auf einem Schüttler (Desaga) geschüttelt. Anschließend wurde die Flüssigkeit zentrifugiert. 15 ml Chloroform wurden abgenommen und im Evapomix (Buchler) bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 4 ml einer 0,07 n H_2SO_4 aufgenommen. 3 ml dieser Lösung wurden abgenommen und die Extinktion im Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 350 nm gemessen. Eine 0,07 n

H_2SO_4 wurde zur Bestimmung des Nullwerts verwendet. Anschließend wurden 2 Tropfen einer 0,2%igen Natriumnitritlösung in beide Küvetten gegeben und nach 20 min wurde die optische Dichte erneut bei 350 nm gemessen. Von der jetzt abgelesenen Extinktion wurde die erste subtrahiert; aus der Differenz wurde die in der Analyse vorliegende Substanzmenge bestimmt.

2.3.3. Eichkurve

Zur Erstellung einer Eichkurve wurde eine Stammlösung hergestellt, die 100 mg Phenazon pro Liter H_2O enthielt. Diese Lösung wurde mit 0,07 n H_2SO_4 so verdünnt, daß sich in einer Reihe etwa 6-120 Mikrogramm Phenazon in 3 ml dieser Lösung befanden. Der Verlauf der Eichkurve war linear. Phenazon in einer Menge von 10 Mikrogramm pro ml Analyse ergab eine Extinktion von 0,345.

2.3.4. Chemische Rückgewinnung

Vorausgegangene Phenazon-Bestimmungen aus Plasma ergaben für die chemische Rückgewinnung im Mittel folgenden Wert:

81,3 %.

3. Kritik der chemischen Methoden

3.1. Phenacetin - Paracetamol

3.1.1. Spezifität der Methoden

Bei der Messung von Phenacetin und Paracetamol aus Plasma können andere Substanzen mit freien Aminogruppen mitbestimmt werden. Andere Autoren (20) stellten jedoch mit chromatographischen Methoden fest, daß sich im Plasma nach Gabe von Phenacetin hauptsächlich p-Phenetidin und Paracetamol finden läßt. Andere Substanzen mit freien Aminogruppen sind also für unsere Arbeit quantitativ unbedeutend.

3.1.2. Beeinträchtigung der Bestimmung bei gleichzeitiger Anwesenheit von p-Phenetidin, Paracetamol und Phenacetin im Plasma

Phenacetin wurde nach Verseifung als p-Phenetidin gemessen. Deshalb enthielten die Meßwerte für Phenacetin immer die Summe der p-Phenetidin- und Phenacetin-Konzentrationen. Die Phenacetinbestimmungen wurden durch die Anwesenheit von Paracetamol nicht beeinflusst. Bei den Paracetamolmessungen zeigte sich, daß jeweils etwa 9,5% der gegenwärtigen Phenacetinkonzentration als "Paracetamol" mitbestimmt wurde. Die Anwesenheit von p-Phenetidin störte die Paracetamolbestimmung nicht.

3.1.3. Korrekturen der Meßergebnisse

Verluste beim Pipettieren aliquoter Flüssigkeitsmengen wurden berücksichtigt. Die Meßdaten wurden entsprechend den Verlusten beim Pipettieren und dem Prozentsatz, der bei der chemischen Rückgewinnung aus Plasma verloren ging, korrigiert. Von den Werten für Phenacetin wurden die jeweiligen Werte für p-Phenetidin subtrahiert. Die Paracetamolwerte wurden um den oben angegebenen Anteil der jeweiligen Phenacetinkonzentrationen korrigiert.

3.2. Phenazon

3.2.1. Spezifität der Methode

Aus bisherigen Untersuchungen (4) ist bekannt, daß bei der Phenazonmessung keine quantitativ bedeutenden Mengen an weiteren Substanzen mitbestimmt werden.

3.2.2. Korrekturen der Meßergebnisse

Die Meßdaten wurden entsprechend den Verlusten bei der Analyse korrigiert.

4. Graphische Auswertung und Berechnungen

4.1. Graphische Auswertung

Die wie oben beschriebenen korrigierten Meßdaten wurden in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm eingetragen und die Kurve ermittelt.

Die Flächen unter den Kurven wurden näherungsweise als Summe von Teilflächen (18) ermittelt. Dabei wurde jede Teilfläche von einem Trapez mit der Teilfläche

$$F = \frac{(c + d) a}{2}$$

gebildet; zwei Seiten (c und d) stellten zeitlich aufeinanderfolgende Konzentrationen im Plasma, eine Seite (a) das dazugehörige Zeitintervall dar. Ist am Anfang und/oder am Ende der Konzentrations-Zeit-Kurve eine der beiden Konzentrationen null oder praktisch null, wurde der Inhalt dieser Flächen nach der Formel für den Flächeninhalt eines Trapezes als rechtwinkliges Dreieck berechnet.

Dieselben Meßdaten wurden auch auf Papier mit logarithmischer Einteilung der Ordinate gegen die lineare Abszisse als Zeitachse aufgetragen. Die Kurve wurde gezeichnet und ergab eine Gerade. Der Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate ist die im Verteilungsgleichgewicht herrschende Konzentration (a) des Phenacetins im Plasma im Moment der Injektion.

4.2. Berechnungen

4.2.1. Berechnungen der pharmakokinetischen Daten nach intravenöser Gabe von Phenacetin

Die nach intravenöser Gabe von Phenacetin gemessenen Konzentrationen von Phenacetin im Plasma wurden vom Olivetti-Tischcomputer Modell 603 der linearen Regressionsgleichung

$$\ln y = \ln a - k_{el} t$$

angepaßt. Die Formel entsteht durch logarithmische Transformation der Gleichung

$$y = a e^{-k_{el} t}.$$

Diese Anpassung erfolgt nach der Methode der kleinsten Quadrate. Es bedeuten: y die Konzentration zu einem beliebigen Zeitpunkt $t = 0$, und k_{el} die Geschwindigkeitskonstante für die Elimination der jeweiligen Substanz.

Mit dieser Methode wurden die Werte für die hypothetische Anfangskonzentration a und die Eliminationskonstante k_{el} ermittelt. Die Halbwertszeit des Phenacetins im Plasma nach intravenöser Gabe wurde nach der Formel

$$t/2 = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

ebenfalls durch das Programm mit ermittelt.

Zum Vergleich der zuvor berechneten Flächeninhalte des Phenacetins nach intravenöser Gabe wurden die Flächen nach der Formel

$$F = \frac{a}{k_{el}}$$

berechnet (8).

4.2.2. Berechnung der pharmakokinetischen Daten nach oraler Gabe von Phenacetin

Zur Berechnung der pharmakokinetischen Daten nach oraler Gabe von Phenacetin wurde ein offenes Ein-Kammer-System und im Plasma eine Invasion und Elimination 1. Ordnung angenommen. Eine Pharmakokinetik dieser Art läßt sich mathematisch mit der Batemanfunktion erfassen. Die Batemanfunktion lautet:

$$y = a \frac{k_1}{k_1 - k_2} (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t})$$

Hierbei bedeutet: a die fiktive Anfangskonzentration
 k_1 die Invasionskonstante
 k_2 die Eliminationskonstante
 t die Zeit

Mit Hilfe eines biomedizinischen Computer-Programms für nichtlineare Regressionen (BMDP 3 R, Health Sciences Computing Facility, University of California) konnten die Konstanten für die Geschwindigkeit der Elimination von Phenacetin und Paracetamol nach oraler Gabe von Phenacetin aus dem Plasma berechnet werden. Dabei wurde

zur Berechnung der Eliminationsgeschwindigkeit (k_{el}) des Paracetamols die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante des Phenacetins nach intravenöser Gabe von Phenacetin als Invasionskonstante des Metaboliten eingesetzt.

Das Programm arbeitet nach der Methode der kleinsten Quadrate, wobei mit Hilfe schrittweiser Gauß-Newton-Iteration die Optimierung der pharmakokinetischen Parameter vorgenommen wird. Unter Verwendung eines anderen Modells ermöglichte das Programm weiterhin, die Daten auf eine verzögerte Resorption zu prüfen.

Mit dieser Rechenmethode ist auch ein Vergleich der tatsächlichen nach oraler Phenacetingabe gewonnenen Konzentrationskurve mit einer theoretischen Kurve, die der Batemanfunktion entspricht, möglich.

4.2.3. Berechnungen des scheinbaren Verteilungsvolumens

V_d wurde nach der Formel

$$V_d = \frac{\text{Dosis}}{a}$$

berechnet (9).

4.2.4. Berechnungen der scheinbar totalen Clearance

Cl_{tot} errechnet sich nach

$$Cl_{tot} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Fläche unter d. Konz. Kurve}} \quad \text{oder}$$

$$Cl_{tot} = V_d \cdot k_{el}$$

Die Berechnungen der scheinbaren totalen Clearance wurden mit beiden Methoden durchgeführt.

4.2.5. Berechnungen der Halbwertszeiten von Phenazon

Die Halbwertszeiten $t/2$ für Phenazon wurden analog denen des Phenacetins und Paracetamols mit dem Olivetti-Tischcomputer, Modell 603 errechnet.

5. Statistische Methoden

Die Mittelwerte der Parameter und der Flächen unter den Konzentrationskurven nach peroraler und intravenöser Gabe von Phenacetin wurden mit dem t-Test für gepaarte Daten nach Student auf Gleichheit geprüft. Zur Berechnung des t-Tests wurde eine Normalverteilung der Meßdaten angenommen. (17).

Die Formel des t-Tests lautet:

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d} \cdot \sqrt{n}$$

wobei $\bar{d}$ die mittlere Differenz der zueinander gehörenden Werte beider Stichproben,

s_d die Standardabweichung, ein Maß für die Streuung der Differenzen um die mittlere Differenz,

$$s_d = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2},$$

n die Anzahl der Einzelwerte der Stichproben darstellen.

Die Werte für den t-Test wurden mit dem Olivetti-Tischcomputer Modell 101, Standardprogramm Nr. 166, ermittelt.

Sämtliche berechneten t-Werte wurden mit der Tafel der t-Verteilung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 verglichen.

C. ERGEBNISSE

1. Vergleich der Konzentrationskurven

Die Mittelwertskurven der Plasmakonzentrationen von Phenacetin und Paracetamol nach oraler und intravenöser Gabe von 50 mg/kg Phenacetin sind in Figur 1 dargestellt.

Figur 2 enthält dieselben Daten für Phenacetin, aufgetragen auf Papier mit logarithmischer Einteilung der Ordinate gegen die lineare Abszisse als Zeitachse.

1.1. Phenacetin

Die Mittelwertskurve nach intravenöser Phenacetinapplikation stellte auf Papier mit logarithmischer Einteilung der Ordinate, wie schon der Kurvenverlauf im Konzentrations-Zeit-Diagramm in Figur 1 vermuten ließ, eine Gerade dar. Dies zeigt einen Eliminationsvorgang 1. Ordnung d.h. die Geschwindigkeit des Verschwindens des Phenacetins aus seinem Verteilungsraum ist proportional zu seiner Konzentration im Plasma.

Eine Verteilungsphase (alpha-Phase) konnte nicht nachgewiesen werden, da auch die um die 3. und 8. Minute nach intravenöser Applikation gewonnenen Daten annähernd auf dieser Geraden lagen. Diese Ergebnisse berechtigen zu der Annahme, den Verteilungsraum des Phenacetins im Körper als ein Ein-Kammer-System anzusehen.

Der Verlauf der Mittelwertskurve nach oraler Gabe von Phenacetin zeigt, daß die höchste Konzentration von 22 Mikrogramm/ml nach 30 min erreicht war.

Die Betrachtung des Anstieges der Konzentrationskurve gab keinen Anlaß, eine Phase verzögerter Resorption anzunehmen.

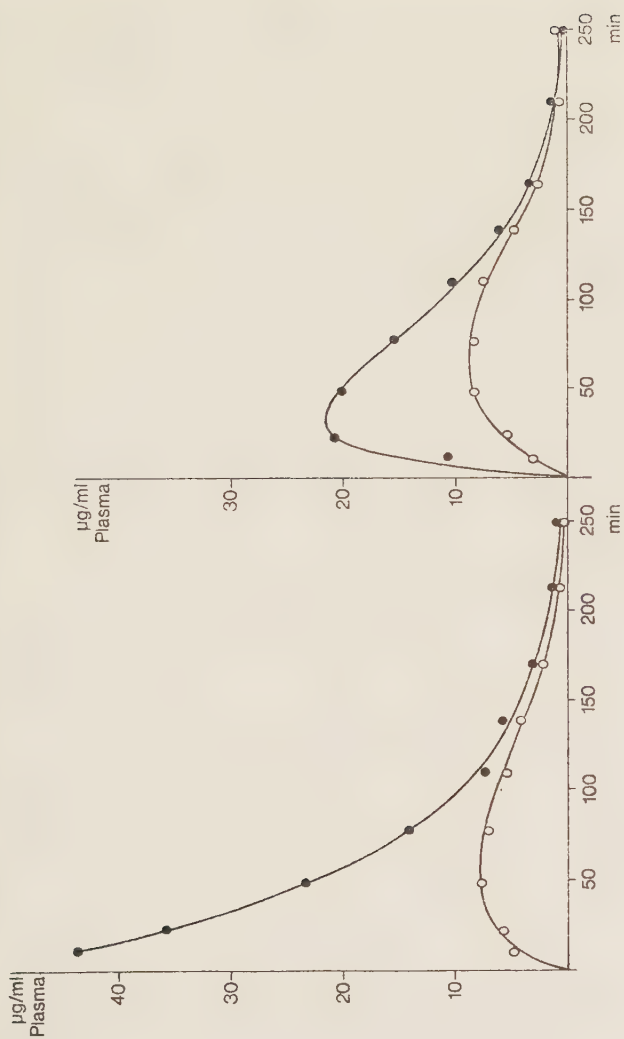
Ab der 50. Minute beschrieb die Kurve hauptsächlich Eliminationsvorgänge. Zur 250. Minute wurden geringe Konzentrationen von ca. 1 Mikrogramm/ml Plasma gefunden.

Der absteigende Schenkel der Kurve - aufgetragen auf semilogarithmischem Raster - beschrieb ebenfalls eine Gerade.

1.2. Paracetamol

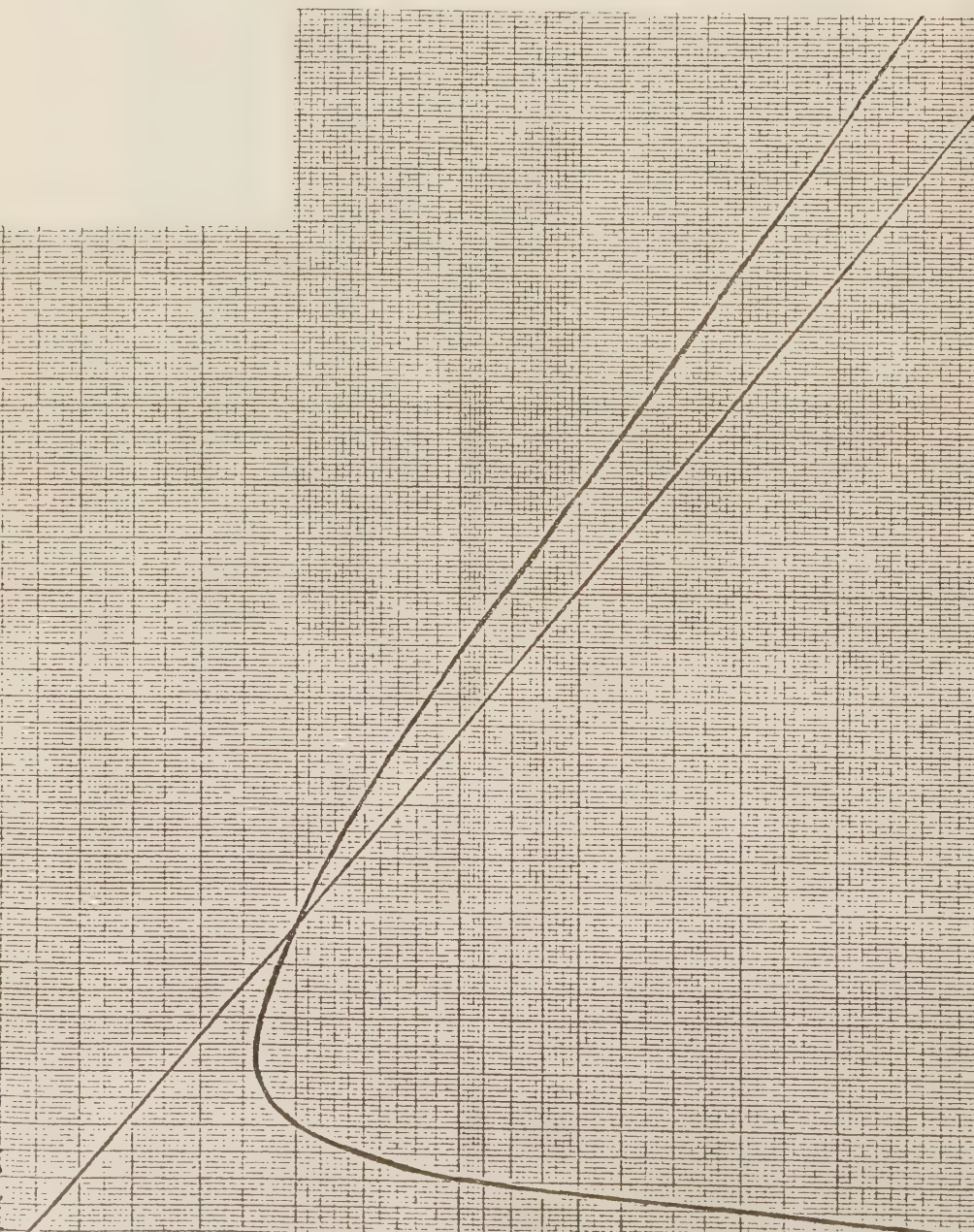
Sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Gabe von Phenacetin erreichten die Konzentrationen des Paracetamols ihre höchsten Werte um die 60. Minute. Dabei wurden nach oraler wie nach intravenöser Applikation Konzentrationsmaxima um die 9 Mikrogramm/ml Plasma erreicht.

Nach intravenöser Gabe von Phenacetin ließ sich entsprechend der anfangs größeren Menge an Phenacetin im Verteilungsraum ein rascherer Anstieg des Metaboliten feststellen als nach oraler Gabe.



Figur 1 Mittelwertskurven von Phenacetin (•) und Paracetamol (o) nach oraler und intravenöser Gabe von 50 mg/kg Phenacetin

Figur 2 Mittelwertskurven von Phenacetin nach oraler und intravenöser Gabe von 50 mg/kg Phenacetin in 6 Beagles



2. Vergleich der Flächeninhalte unter den Konzentrationskurven

Tabelle 1 enthält die Flächeninhalte unter den Konzentrations-Zeit-Kurven der Versuchstiere und den statistischen Vergleich dieser Daten.

2.1. Phenacetin

Der Vergleich korrespondierender Daten zeigte eine Tendenz zu größeren Flächen nach intravenöser Gabe. Die Mittelwerte bei Applikation von 50 mg/kg Phenacetin betrugen nach oraler Gabe $\bar{x}$ oral

2416 $\frac{\mu\text{g} \cdot \text{min}}{\text{ml}}$, nach intravenöser Gabe $\bar{x}$ i. v. 2992 $\frac{\mu\text{g} \cdot \text{min}}{\text{ml}}$.

Diese Tendenz konnte jedoch statistisch nicht erhärtet werden:

Unter den Bedingungen des zweiseitigen t-Tests für gepaarte Daten ergab sich für t ein Wert von 2,07. Dieser Wert liegt unter dem kritischen Wert der t-Verteilung bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, sodaß die Gleichheit der Flächen nicht widerlegt wird.

2.2. Paracetamol

Die Mittelwerte der Flächeninhalte unter den Konzentrations-Zeit-Kurven nach Verabreichung von 50 mg/kg Phenacetin betrugen nach

oralen Gabe $\bar{x}$ oral 1298 $\frac{\mu\text{g} \cdot \text{min}}{\text{ml}}$, nach intravenöser Gabe $\bar{x}$ i. v. 1102 $\frac{\mu\text{g} \cdot \text{min}}{\text{ml}}$.

Ein signifikanter Unterschied dieser Flächen ließ sich nicht nachweisen (t = 1,81).

Hund Nr.	Phenacetin		Paracetamol	
	i. v.	o	i. v.	o
1	3215	2209	1829	1650
2	3213	1745	1035	1460
3	3094	2992	995	1150
4	1416	780	1130	1100
5	3148	2436	1044	1551
6	3865	4331	579	878
$\bar{x}$	2992	2416	1102	1298
t	2,07		1,81	
	$\alpha = 0,1$			

Tabelle 1 Aufgetragen sind die Flächeninhalte unter den Konzentrations-Zeit-Kurven von Phenacetin und unkongugiertem Paracetamol ($\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$), die nach oraler (o) oder intravenöser (i. v.) Gabe von 50 mg/kg Phenacetin in 6 Beagles ermittelt wurden.

3. Vergleich der pharmakokinetischen Daten

Die mit dem Computer-Programm BMDP 3 R gewonnenen Kurven zeigen, daß die Pharmakokinetik des Phenacetins der Kinetik einer Bateman-Funktion entsprach.

3.1. Phenacetin

Figur 3 enthält den Vergleich der tatsächlich gemessenen Plasmakonzentrationskurve von Phenacetin mit der vom Computer anhand der iterierten Daten vorausgesagten Kurve. Die Kurve, in der die Punkte mit P bezeichnet sind, wurde mit den von uns ermittelten Plasmakonzentrationen von Phenacetin erstellt; die Kurve, die durch die mit O bezeichneten Punkte gelegt ist, wurde vom Rechner vorausgesagt. Figur 3a zeigt am Beispiel des Hundes Nr. 2 den Verlauf der Kurven, bei denen sich die beste Übereinstimmung zwischen vorausgesagter und beobachteter Kurve finden ließ. Figur 3b zeigt am Beispiel des Hundes Nr. 3 den Kurvenvergleich mit der schlechtesten Übereinstimmung.

Versuche, die aus unseren Parametern gewonnene Kurve der Bateman-Funktion der tatsächlichen Kurve mit einer zeitlichen Verzögerung anzupassen, erbrachten keine verwertbaren Ergebnisse. Somit wurde eine Phase verzögerter Resorption ausgeschlossen.

Die Mittelwerte für die pharmakokinetischen Daten sind in Tabelle 2 aufgeführt. Das scheinbare Verteilungsvolumen V_d und die scheinbare totale Clearance Cl_{tot} sind nach oraler Gabe von Phenacetin etwas größer als nach intravenöser, V_d oral beträgt 0,97 l/kg, V_d i.v. 0,84 l/kg. Der Mittelwert der Cl_{tot} oral liegt bei 0,28 l/min, für Cl_{tot} i.v. bei 0,28 l/min. Die Tendenzen dieser Daten entsprechen der Tendenz zu kleineren Flächen unter den Phenacetinkonzentrationskurven nach oraler Phenacetingabe.

In Abhängigkeit von der Applikation ließen sich weder bei V_d noch bei Cl_{tot} signifikante Unterschiede feststellen. Beim Vergleich der Verteilungsvolumina wurde für t ein Wert von 1,35 errechnet; beim Vergleich von Cl_{tot} ließ sich ein Wert für t von 1,87 ermitteln.

Beide t-Werte liegen unter dem kritischen Wert.

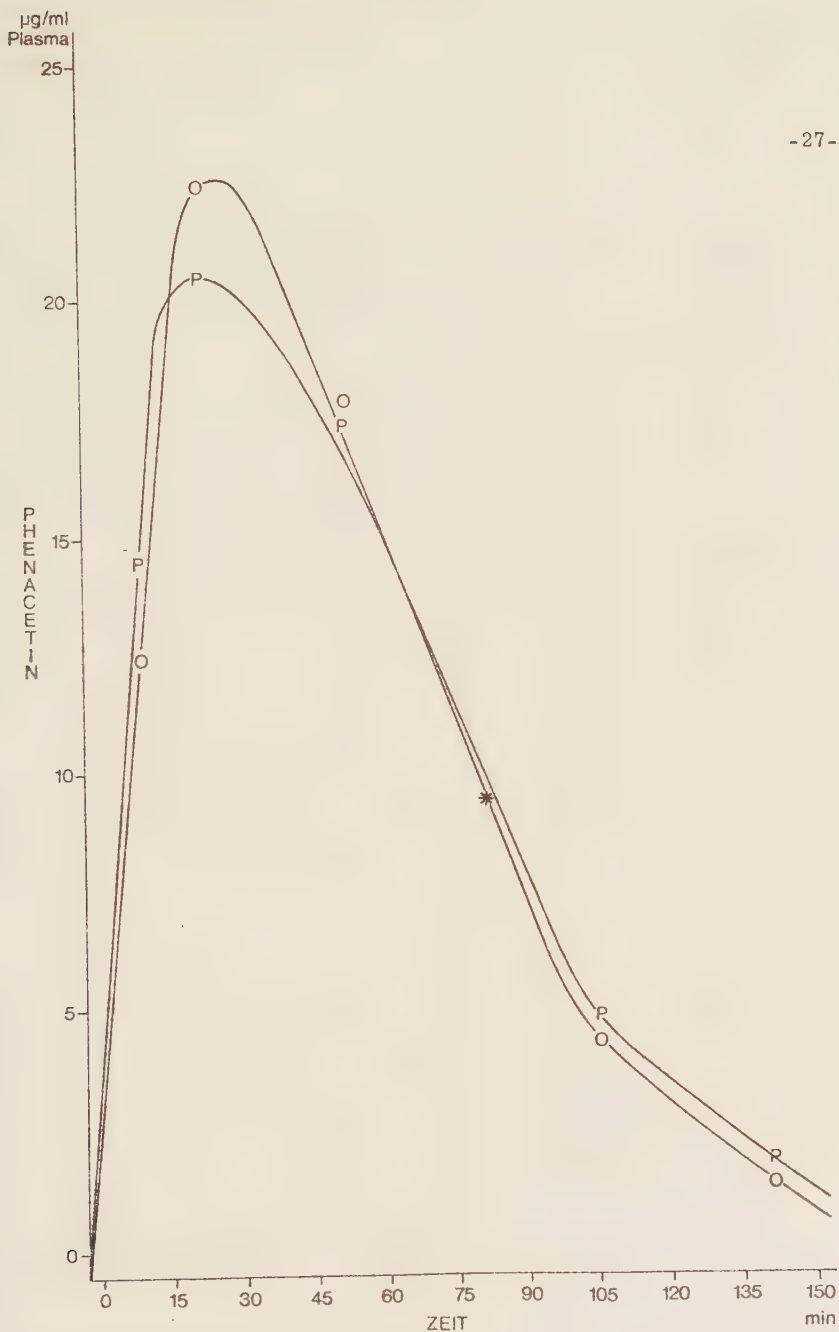
Unterschiede in den Konstanten für die Geschwindigkeit der Elimination konnten ebensowenig statistisch festgestellt werden, k_{el} i. v. betrug 0,022, k_{el} oral 0,026 min^{-1} . Der t-Wert errechnete sich zu 1,8.

Die Halbwertszeiten ergaben nach oraler Gabe von Phenacetin ein $t/2$ von 26,66 min, nach intravenöser Applikation ein $t/2$ von 31,5 min.

Der Vergleich der Invasions- und Eliminationskonstanten des Phenacetins zeigt, daß die Versuchstiere das Phenacetin fast so rasch resorbieren wie eliminieren (k_{ab} 0,033 min^{-1} , k_{el} 0,026 min^{-1}).

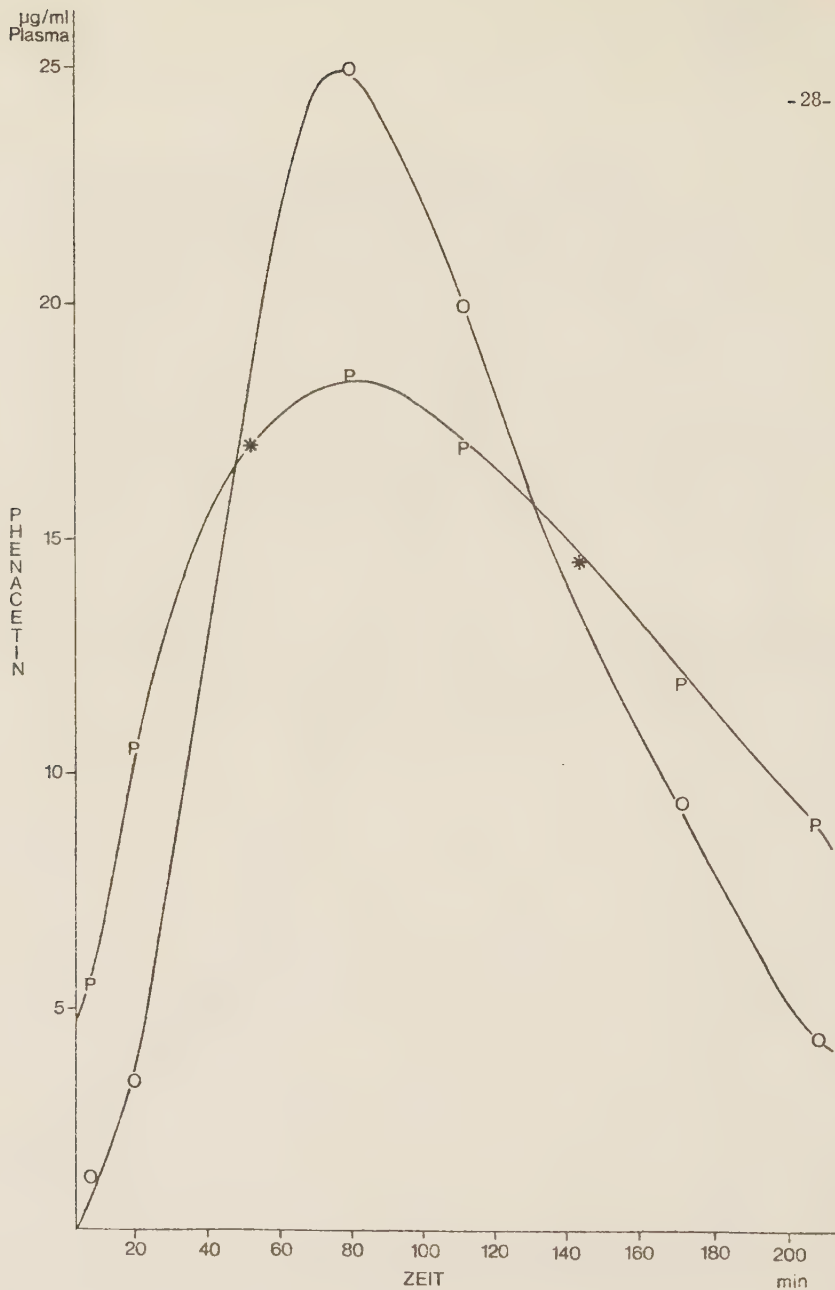
3.2. Paracetamol

Die Halbwertszeit $t/2$ betrug 34,66 min. Hieraus ist ersichtlich, daß der Metabolit etwas langsamer eliminiert wurde als das Phenacetin (k_{el} Phenacetin 0,022 min^{-1} , k_{el} Paracetamol 0,020 min^{-1}).



Figur 3a Hund Nr. 2

Die mit O bezeichnete Kurve stellt die von uns ermittelte Kurve von Phenacetin dar, die mit P bezeichnete Kurve wurde vom Computer anhand der iterierten Daten vorausgesagt.



Figur 3b Hund Nr. 3

Die mit O bezeichnete Kurve stellt die von uns ermittelte Kurve von Phenacetin dar; die mit P bezeichnete Kurve wurde vom Computer anhand der iterierten Daten vorausgesagt. Dies ist die schlechteste Übereinstimmung zwischen beobachteten und vorausgesagten Werten.

Körpergewicht (kg)		scheinbares Ver- teilungsvolumen (l/kg)		k_{el} (min^{-1})	k_{ab} (min^{-1})	scheinbare tot. Clearance (l/min) ⁺	k_{el} (min^{-1})
i. v.	o	i. v.	o	i. v.	o	i. v.	o
15,3	15,0	0,89	0,75	0,018	0,029	0,027	0,011
15,0	14,7	0,58	0,86	0,027	0,035	0,036	0,021
14,2	14,0	0,89	0,97	0,018	0,014	0,013	0,036
15,8	15,5	1,08	1,63	0,033	0,039	0,035	0,016
14,0	13,2	0,75	0,76	0,023	0,028	0,030	0,014
13,8	14,7	0,83	0,86	0,014	0,013	0,058	0,022
$\bar{x}$	14,7	0,84	0,97	0,022	0,026	0,033	0,020
t	0,72	1,35		1,8		1,87	

⁺) scheinbare totale Clearance = $\frac{\text{Dosis (mg)}}{\text{Fläche unter der Konzentrationskurve}}$

Tabelle 2 Pharmakokinetische Daten von Phenacetin und unkongjugiertem Paracetamol nach intravenöser (i. v.) oder oraler (o) Gabe von 50 mg/kg Phenacetin an 6 Beagles

4. Phenazon

4.1. Vergleich der Halbwertszeiten

Die Halbwertszeiten $t/2$ nach intravenöser Gabe von 40 mg/kg Phenazon gelöst in 0,9% steriler Kochsalzlösung bzw. in einer 20%igen EPL-Suspension, sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Tabelle enthält weiterhin die Werte für die errechnete Konzentration a zur Zeit $t = 0$.

Tabelle 3

Hund Gewicht		i. V. Gabe von 40 mg/kg Phenazon, gelöst in 0,9% NaCl-Lösung		i. v. Gabe von 40 mg/kg Phenazon, gelöst in 20%iger EPL-Suspension	
Nr.	kg	$t/2$	a	$t/2$	a
18	13	86,7	41,4	105,8	50,7
21	13,5	59,2	55,5	68,0	44,8
27	14,5	68,5	54,1	65,0	56,0
$\bar{x}$		71,5 $\pm$ 8,1	50,3 $\pm$ 4,5	79,6 $\pm$ 18,1	50,5 $\pm$ 3,2
		(min)	(μ g/ml)	(min)	(μ g/ml)
		$t = 1,25$ für $t/2$		$t = 0,03$ für a	

Wie aus den Daten ersichtlich ist, hatte EPL keinen Einfluß auf die Halbwertszeiten des Phenazons im Plasma. Auch die Anfangskonzentration zur Zeit $t = 0$, wurde durch EPL nicht beeinflusst, woraus angenommen werden kann, daß das Verteilungsvolumen V_d konstant blieb und daß die totale Clearance Cl_{tot} von Phenacetin durch das EPL nicht verändert wurde.

D. DISKUSSION

Die von uns gefundene Halbwertszeit ($t/2$) des Phenacetins im Hundeplasma nach Gabe von 50 mg/kg Phenacetin steht mit Ergebnissen anderer Autoren in Einklang. So fanden Brodie und Axelrod (3) und Kampffmeyer (11) nach intravenöser Verabreichung von 30 mg/kg Phenacetin in Hunden ein $t/2$ von ca. 30 Minuten.

Unser Ergebnis ($t/2$ ca. 30 min) zeigt, daß auch bei einer höheren Dosierung (50 mg/kg), ähnlich wie in den oben angegebenen Arbeiten, eine Elimination 1. Ordnung gefunden werden konnte, und daß die von uns gewählte höhere Dosierung von Phenacetin nicht im Sättigungsbereich des eliminierenden Enzymsystems lag.

Der statistisch nicht signifikante Unterschied zwischen den Flächen unter den Phenacetinkonzentrationskurven nach oraler und intravenöser Applikation von Phenacetin legte die Annahme einer vollständigen Resorption von Phenacetin nahe, zumal die Flächen unter den Paracetamolkurven nach oraler und intravenöser Phenacetingabe gleich groß waren. Brodie und Axelrod (3) fanden ebenfalls bei Hunden und Smith und Timbrell (22) bei anderen Spezies (Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Frettchen, Mensch), daß nur geringe Mengen (1 - 4%) des Phenacetins unverändert im Stuhl ausgeschieden werden. Der verlorengegangene Anteil ist jedoch so gering, daß unsere Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit dadurch nicht beeinflußt wurden und praktisch eine vollständige Resorption angenommen werden kann.

Auffallend ist, daß im Vergleich zur intravenösen Gabe die Flächen unter den Kurven der Plasmakonzentration des Phenacetins nach oraler Gabe von Phenacetin eine Tendenz zu geringer Größe zeigen, während die Flächen unter den Kurven der Plasmakonzentration von Paracetamol gleiche Größe nach beiden Applikationsarten aufweisen.

Eine Erklärung könnte der sogenannte "first-path-effect" liefern. Nach oraler Phenacetingabe müssen hohe Phenacetinkonzentrationen zunächst das eliminierende Enzymsystem der Leber passieren, bevor

sie in den großen Kreislauf gelangen. Auf diesem "first-path" kann schon Phenacetin in der Leber metabolisiert werden, bevor es bei unserer Versuchsanordnung im großen Kreislauf aus dem Plasma bestimmt wird. Zusätzlich fand P a n t u c k (19, 20) in der Darmwand der Ratte bei in vitro Untersuchungen ein NADPH-abhängiges Enzymsystem, das in geringem Maße Phenacetin zum Paracetamol dealkyliert. Untersuchungen von D e A n g e l i s und W e l c h (7) an Ratten zeigten jedoch, daß bei Induktion mit 20-Methylcholantren der Abbau des Phenacetins in der Darmwand - im Verhältnis zum Metabolismus in der Leber - wahrscheinlich nur zu einem geringen Ausmaß erfolgt.

Unterschiede in der Speicherfähigkeit der Leber für Phenacetin könnten in diesem Zusammenhang ebenso eine Rolle spielen, indem nach oraler Gabe weniger Phenacetin aus der Leber in das zentrale Kompartiment "Blutkreislauf" abgegeben wird.

Schließlich wäre noch die mögliche Beeinflussung des Verteilungsvolumens V_d von Phenacetin durch EPL zu erwähnen. Arbeiten von K i e s e (15) und H e r t l e und K i e s e (10) zeigen, daß EPL eine wenig toxisch wirkende Substanz ist. Lediglich ein geringer Anstieg der Transaminasen konnte bei höheren Dosierungen (2g/kg) bei Versuchen an Hunden und Schweinen festgestellt werden. Ob die angewandte Dosis EPL das Verteilungsvolumen von Phenacetin beeinflusste, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Vorversuche mit Phenazon zeigten, daß EPL wahrscheinlich das Arzneimittel hydroxilierende Enzymsystem nicht beeinflusst. Veränderungen der Aktivität des hydroxilierenden Enzymsystems werden durch Änderung der Abbaurate von Phenazon erfaßt, wie Versuche von K a m p f m e y e r (11, 12) an Hunden und Menschen nach Enzyminduktion mit Phenobarbital zeigen. Der Metabolismus des Phenacetins blieb hingegen unter diesen Bedingungen unverändert. Arbeiten von S m i t h und T i m b r e l l (23) zeigen weiterhin, daß der Phenacetinstoffwechsel auch durch andere Pharmaka wie Aspirin, Codein,

Coffein, Phenobarbital und Äthanol kaum beeinflusst wird, Deshalb kann angenommen werden, daß auch der Phenacetinstoffwechsel durch EPL kaum beeinflusst wird, wenn schon der leicht beeinflussbare Metabolismus des Phenazons keine Veränderungen erfuhr. In diesem Zusammenhang erscheinen genauere Untersuchungen über den "first-path-effect" und über den Einfluß von EPL auf das Verteilungsvolumen des Phenacetins notwendig.

An Hundelebermikrosomen fand K a m p f f m e y e r (12) Unterschiede in der Enzymkinetik der Dealkylierung ($V_{\max}$ 1,3 nmol/min, K_M 0,3 mmol) und der Deacetylierung ($V_{\max}$ 25 nmol/min, K_M 3 mmol). K i e s e und R e n n e r (14) fanden beim Hund eine wesentlich höhere Affinität für die Deacetylierung von Phenacetin in der gereinigten Mikrosomenfraktion als im Überstand. Unterschiedliche Arten der Applikation von Phenacetin (i.v., per os) und daraus resultierende unterschiedliche Substratkonzentrationen in der Leber hätten daher zu verschieden großen Flächen unter der Plasmakonzentrationskurve des Metaboliten Paracetamol führen können.

In vivo mag jedoch die größere Affinität des Substrates zum dealkylierenden System die schnellere Bildung von p-Phenetidin durch die Esterasen ausgleichen.

Außerdem können bei der Betrachtung des Metabolitenmusters in vivo die Unterschiede der in vitro gemessenen Enzymkinetik möglicherweise weniger zu Geltung kommen, wenn die scheinbare totale Clearance im Bereich des Plasmaflusses der Leber liegt (21).

Weitere Versuche sind geplant, um den Einfluß von Enzyminduktion und der Dosis von Phenacetin auf das Muster des Metaboliten zu untersuchen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Sechs Beagle-Rüden erhielten im Abstand von 14 Tagen oral und intravenös eine Dosis von 50 mg/kg Phenacetin verabreicht. Die Plasmakonzentrationen von Phenacetin und Paracetamol wurden gemessen und mit den erhaltenen Daten wurden die pharmakokinetischen Parameter berechnet. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik des Phenacetins mit der Bateman-Funktion verglichen.

Die Geschwindigkeitskonstante für die Invasion des Phenacetins betrug $0,033 \text{ min}^{-1}$, die der Elimination $0,025 \text{ min}^{-1}$, was einer Halbwertszeit für die Elimination im Plasma von ca. 30 Minuten entspricht. Die Pharmakokinetik des Phenacetins nach oraler Gabe entsprach der Kinetik einer Bateman-Funktion. Für die scheinbare totale Clearance des Phenacetins wurde ein Wert von 350 ml/min errechnet.

Die Geschwindigkeitskonstante für die Elimination des Paracetamols ($k_{el} = 0,020 \text{ min}^{-1}$) war etwas kleiner als die des Phenacetins, die Halbwertszeit des Paracetamols im Plasma betrug 34 Minuten.

Es konnten keine Unterschiede in der Pharmakokinetik des Phenacetins in Abhängigkeit von der Applikation festgestellt werden. Auch die Kinetik und die gemessenen Mengen des Paracetamols wurden durch die unterschiedliche Applikation, oral bzw. intravenös, nicht beeinflusst.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Albert K. S., Sedman A. J. and Wagner J. G.
Pharmakokinetics Of Orally Administered Acetaminophen In Man
Journ. of Pharmakokinetics and Biopharmaceutics
Vol. 2, No.5 (1974)
- 2) Brodie B. B., Axelrod J.
The estimation of acetanilide and its metabolic products aniline, N-acetyl-p-aminophenol and p-aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissues
J. Pharmacol. exp. Ther. 94, 22-28 (1948)
- 3) Brodie B. B., Axelrod J.
The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material
J. Pharmacol. exp. Ther. 97, 58-67 (1949)
- 4) Brodie B. B., Axelrod J.
The estimation of antipyrine (phenazone) in biological materials
J. biol. Chem. 179, 25-29 (1949)
- 5) Brodie B. B., Axelrod J.
The fate of acetanilide in man
J. Pharmacol. exp. Ther. 94, 29 (1948 b)
- 6) Büch H., Pfleger K., Rummel W., Hey D., Staudinger H.
Untersuchungen über den oxidativen Stoffwechsel des Phenacetins bei der Ratte
Biochem. Pharmacol. 16, 2247-2256 (1967)
- 7) DeAngelis R. L. and Welch R. M.
The Significance Of Polycyclic Hydrocarbon Pretreatment On The Bioavailability Of Phenacetin In The Rat
Fed. Proc. 34, 3
- 8) Dost F. H.
Grundlagen der Pharmakokinetik
Stuttgart: Thieme Verlag (1968)
- 9) Gladtke E., v. Hattingberg H. M.
Pharmakokinetik
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 10) Hertle H., Kiese M.
Beeinflussung der alimentären Hyperlipidämie des Schweines durch Phospholipide
Z. ges. exp. Med. 152, 143-151 (1970)

- 11) Kampffmeyer H. G.
Elimination of Phenacetin and Phenazone by Man
before and after Treatment with Phenobarbital
Europ. J. clin. Pharmacol. 3, 113 - 118 (1971)
- 12) Kampffmeyer H. G.
Metabolic Rate of Phenacetin and of Paracetamol in
Dogs before and after Treatment with Phenobarbital
or SKF 525 A
Biochemical Pharmacology Vol. 23, 713-724 (1974)
- 13) Kampffmeyer H. G.
Hydroxylation of Phenacetin by Beagle Liver Micro-
somes
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 286, 221-225
(1974)
- 14) Kiese M. und Renner G.

The Hydrolysis of Acetanilide and Some of its Derivates
by Enzymes in the Microsomal and Soluble Fraction
prepared from Livers of various Species
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 252, 480 (1966)
- 15) Kiese M.

Phospholipide (Sonderdruck)
hrsg.: Gotthard Schettler
Georg Thieme Verlag (1972)
- 16) Kiese M., Lenk W.

Oxidation Of Acetanilides To Glycoanilides and
Oxanilic Acids In Rabbits
Biochem. Pharmac. 18, 1325 (1969)
- 17) Martini P., Oberhoffer G., Welte E.

Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung
Springer Verl. Berlin, Heidelberg, New York (1968)
- 18) Notari, R. E.

Biopharmaceutics and Pharmakokinetics
An Introduction
Marcel Dekker Inc., New York (1971)
- 19) Pantuck E. J., Hsiao K. C., Kuntzman R., Conney A. H.

Intestinal Metabolism of Phenacetin in the Rat - Effect
of Charcoal - broiled beef and rat chow
Science 187, 744 - 746 (1975)
- 20) Pantuck E. J., Hsiao K. C., Maggio A., Nakamura K., Kuntzman R.
and Conney A. H.

Effect of cigarette smoking on phenacetin metabolism
Clin. Pharmacol. and Therapeutics, Vol. 15, No. 1 (1973)

- 21) Shoemaker W. C.
Measurement of hepatic blood flow in the unaesthetized dog by a modified bromsulphthalein method
J. Appl. Physiol. 15, 473 - 478, (1960)
- 22) Smith R. L., Timbrell J. A.
Factors affecting the Metabolism of Phenacetin:
Influence of Dose, Chronic Dosage, Route of Administration and Species on the Metabolism of 1-¹⁴C-Acetyl-Phenacetin
Xenobiotica 4, 489 - 501 (1974)
- 23) Smith R. L., Timbrell J. A.
Factors affecting the Metabolism of Phenacetin: Effect of Aspirin, Caffeine, Codeine, Ethanol and Phenobarbital on the Metabolism of 1-¹⁴C-Acetyl-Phenacetin in the Rat
Xenobiotica 4, 503 - 508 (1974)
- 24) Smith J. N., Williams R. T.
The metabolism of acetanilide in the rabbit
Biochem. J. 42, 538 (1948)
- 25) Smith J. N., Williams R. T.
The metabolism of phenacetin (p-ethoxy-acetanilide) in the rabbit and a further observation on acetanilide metabolism
Biochem. J. 44, 239 (1949)
- 26) Wagner J. G.
Application of the Wagner-Nelson Method to the two compartment open model
J. Pharmacok. Biopharm. 2, 469-486 (1974)

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmakologischen Institut der Universität München, Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Kiese, unter Anleitung von Herrn Univ. Doz. Dr. med. Herrmann G. Kampffmeyer in der Zeit von Juni 1974 bis April 1976 ausgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ. Doz. Dr. med. H. G. Kampffmeyer für sein reges Interesse an der Arbeit und seine stets bereitwillige Unterstützung bei allen vorhandenen Schwierigkeiten.

Herrn Dr. biol. hum. H. K. Selbmann vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München, Direktor Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Karl Überla, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der pharmakokinetischen Berechnungen am Computer.

LEBENS LAUF

Am 15. Oktober 1949 wurde ich als Sohn des Bankkaufmanns Alfons Wörner und seiner Ehefrau Wilhelmine, geb. Siegle, in Madrid/Spanien geboren.

Im Herbst 1956 begann ich mit dem Eintritt in die erste Grundschulklasse der Deutschen Schule Madrid meine Schulzeit.

Im Oktober 1960 trat ich in die Oberschule ein, besuchte in den darauffolgenden Jahren den naturwissenschaftlichen Zweig und legte am 25. Juni 1969 die Reifeprüfung ab.

Im WS 69/70 immatrikulierte ich mich auf der Technischen Universität München für das Fach Chemie. Ein Semester darauf wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität für das Studium der Humanmedizin zugelassen. Dort bestand ich im WS 70/71 das Vorphysikum und im SS 72 das Physikum. Am 18. Dez. 1975 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab.

